

Que faire devant une stérilité après un cancer du sein antérieurement traité ?

What to do in case of infertility after treatment of breast cancer?

Mots clés : Stérilité, Inducteurs de l'ovulation, FIV, Cancer du sein.

Keywords : Infertility, Fertility drugs, IVF, Breast cancer.

F. Guillet-May ⁽¹⁾

La stérilité d'une femme antérieurement traitée pour un cancer du sein n'est pas fréquente. Personne n'a recensé cette problématique gérée au cas par cas dans les centres de stérilité en lien avec les équipes de cancérologie.

Le rapport 2001 de l'Institut national de veille sanitaire recense, en 2000, 42 000 nouveaux cas par an de cancers du sein dont 35 à 40 % de moins de 50 ans.

Si l'on estime qu'un couple sur six consulte une fois dans sa vie pour un retard à l'installation d'une grossesse, on peut évaluer à quelques centaines par an, les femmes traitées pour un cancer du sein et qui ne peuvent concevoir naturellement.

Nous évoquerons donc l'attitude pratique du gynécologue obstétricien face à cette stérilité sur un terrain particulier.

Bilan d'une stérilité

La stérilité secondaire au cancer du sein

La cytotoxicité ovarienne de certaines chimiothérapies est très dépendante de l'âge des femmes au moment du traitement.

1. Maternité A. Pinard, 10, rue du Docteur-Heydenreich, 54042 Nancy Cedex.

Au-delà de 35 ans, le risque d'une ménopause précoce existe et sa prise en charge sera palliative, don d'ovocytes, don d'embryons. Cette problématique sera traitée lors de cette session.

Un traitement préventif suppose, avant la prise en charge du cancer, une stimulation ovarienne, une ponction folliculaire, une FIV et une congélation embryonnaire en attendant la réimplantation après un recul suffisant par rapport au traitement du cancer [1, 2]. Ces pratiques ne sont pas habituellement envisagées dans le cas du cancer du sein sauf cas d'espèce.

La congélation d'un ovaire avec, ultérieurement, réimplantation dans différents sites (peau abdominale ou pelvis) laisse entrevoir de grands espoirs : la première grossesse après cette technique vient d'être annoncée au congrès de l'Eshre, à Berlin, en 2004.

À Nancy, l'équipe d'aide médicale à la procréation (AMP) a déjà congelé une quinzaine d'ovaires avant traitement chimiothérapique, dont un seul dans le cadre d'un cancer du sein. Cela s'effectue dans le cadre d'un protocole multicentrique rattaché au Centre de Limoges.

La stérilité pré-existe ou n'a pas de lien avec le cancer du sein

L'exploration reste classique [3]

- Du côté féminin, appréciation des cycles par la courbe de température, de la fréquence des rapports sexuels, du test postcoïtal, de l'hystérosalpingographie.

L'appréciation de l'âge ovarien, qui est un élément clé pour la prise en charge de la stérilité ; en effet, la fertilité des femmes diminue de façon importante à partir de 35 ans, et de façon drastique au-delà de 43 ans. L'âge ovarien sera apprécié au troisième jour d'un cycle sur les dosages de FSH, LH, 17 bêta-estradiol, inhibine B, AMH (antihormones antimüllérienne). Au-delà de 43 ans, toutes AMP sans recours à un ovocyte de donneuse sont quasiment vouées à l'échec selon les statistiques du registre FIV-Nat. Les autres explorations sont en fonction des résultats précédents : hystérocopie, coelioscopie. Enfin, tout antécédent familial, en particulier de cancers génitaux, sera signalé.

- Du côté masculin : le spermogramme complété éventuellement par un bilan hormonal et andrologique.

- La qualité des rapports sexuels est un élément important à prendre en compte surtout après les lourds traitements pour cancer du sein et, en particulier, en raison de la symbolique sexologique du sein ; la rareté des rapports dans ce contexte suffit parfois à expliquer le retard à l'installation d'une grossesse.

Les principales étiologies de la stérilité sont : ovariennes (avec dysovulation ou anovulation dans le cadre d'une dystrophie ovarienne) ; tubaires ; cervicales ; endométriose ; masculines ; inexplicables.

Les traitements envisagés

- **La chirurgie tubaire** ou de l'endométriose percoelioscopique ne trouve aucune contre-indication en cas d'antécédent de cancer du sein. L'utilisation des agonistes en complément de la chirurgie ne pose pas de problème.

- **Dans toutes les autres formes de stérilité**, l'utilisation d'inducteurs de l'ovulation sera

nécessaire, immédiatement en cas de troubles de l'ovulation ou, secondairement, en cas de stérilité cervicale, masculine, voire inexpliquée ; couplée à des inséminations, voire à des fécondations in vitro avec ou sans ICSI (micro-injection).

En cas de troubles de l'ovulation isolés, on estime l'efficacité des traitements à 80 % d'ovulation et 60 % de chance de grossesse sur 6 mois.

L'induction d'ovulation multiplie par deux les chances de succès des inséminations, soit en moyenne 10 à 12 % de grossesses par cycle.

Deux grandes catégories d'inducteurs de l'ovulation sont à notre disposition :

- Les antiestrogènes de type Clomid® ou Pergotime®, appartenant à la même classe thérapeutique que le Nolvadex®, utilisé dans certains cancers du sein [4]. Il permet un recrutement folliculaire raisonnable de un ou deux follicules par cycle et des taux d'estrogènes multipliés au maximum par deux par rapport à un cycle naturel. Cependant, leur innocuité à long terme n'a pas été démontrée [4] et l'on réserve leur usage à six cycles maximum.
- Les gonadotrophines FSH recombinante (Gonal F® ou Purégon®) sont indiquées après les traitements précédents à très petites doses entraînant des taux d'estrogènes quasi physiologiques ou d'emblée à fortes doses en cas d'hyperstimulations ovariennes pour FIV. Ils sont source d'hyperestrogénie jusqu'à 2 000 à 3 000 pg/ml.

Les femmes et les couples, avant toute prise en charge, doivent être informés sur les performances de ces techniques :

- 20 à 25 % de grossesses par ponction ;
- 10 à 20 % d'accouchements par ponction.

Cette proportion chutant à 10 % au-delà de 40 ans d'après le fichier national FIV-Nat.

Il faut encore compter sur :

- 17 % de fausses couches ;
- 3 % de grossesses extra-utérines ;
- 25 % de grossesses multiples qui obèrent le pronostic.

L'innocuité des inducteurs de l'ovulation est un sujet de controverse depuis la publication de *Whitemore* [5] en 1992. Dans douze études américaines cas-témoins portant sur 8 893 femmes, le risque de cancer épithélial invasif de l'ovaire est repéré chez les nullipares sans qu'il soit possible de le rattacher au type d'infertilité ou à l'utilisation des médicaments de l'infertilité.

Cela a jeté l'émoi parmi les gynécologues de la stérilité et d'autres investigations ont été faites. Les séries restent petites, croisent en général dans les pays où ils existent les registres des cancers et des registres des cliniques d'infertilité.

Lopes [6] interroge alors, en 1992, 116 centres d'AMPen France révélant 12 cancers de l'ovaire sur 16 620 cycles de l'ovulation et a proposé d'enregistrer tous ces types de cancers en France. Aucune imputabilité certaine ne peut être affirmée.

En 1994, *Brezinski* et al. [7] à Jérusalem, évoquent ce lien entre cancer du sein apparu chez 16 femmes sur 950 suivies pour stérilité pendant 10 ans tandis qu'*Arbor* [8] suggère la prudence chez des femmes à risque de cancer en raison des antécédents familiaux.

Venn [9, 10] reprend une cohorte de 10 360 femmes australiennes suivies en FIV, compa-

rées à des femmes infertiles n'ayant pas bénéficié de traitement ou bien d'une FIV sans inducteur de l'ovulation (cycles spontanés). Cette cohorte appariée par l'âge était recoupée avec le registre des cancers de la région. Le taux de cancers du sein n'est pas différent dans les deux populations, mais cependant légèrement plus élevé que dans la population générale. Cette élévation n'est pas significative. Le taux de cancers de l'endomètre est élevé dans les deux populations en cas de stérilité inexplicée.

Pour *Meirow et Schenker [11]*, le risque de cancer gynécologique est plus élevé chez les femmes infertiles en anovulation et avec dystrophie ovarienne. Une *équipe de Finlande [12]* fait état de 11 cas de tumeurs ovariennes survenues sur une période de 5 ans, chez des femmes infertiles traitées dont 4 à partir de 12 cycles de Clomid®.

En 1998, *Mondan et Lunenfeld [13]* étudient l'incidence du cancer chez 2 496 femmes stériles traitées de 1964 à 1974 ; ils retrouvent un risque accru de cancers de l'ovaire (12 versus 7,2 attendus) dans le groupe traité par rapport au groupe non traité chez les nullipares.

En Israël également, en 1999, *Potaschnik [14]* lance une étude prospective sur 1 197 femmes infertiles suivies sur 17,9 ans (± 5 ans) et croise cette série avec le registre national du cancer. L'incidence du cancer du sein n'est pas significativement accrue par rapport à la population générale, quel que soit le traitement. Il en est de même pour le cancer de l'ovaire. En revanche, le pourcentage du cancer du sein est plus élevé en cas de traitement par Clomid® après moins de cinq cycles de traitement. Il pense que ce traitement a révélé des cancers du sein pré-existants.

La revue de la littérature publiée sur la stérilité, l'induction d'ovulation et les cancers génitaux [15, 16] ne permet pas d'affirmer le lien entre un cancer et ces traitements en raison de nombreux biais. Ces auteurs plaident pour un rapprochement des études : femmes suivies en AMP et cancers à long terme.

L'augmentation des FIV (la première a eu lieu en 1980) ces quinze dernières années et l'augmentation parallèle du nombre de cancers du sein a fait surgir la question des conséquences de cette technique sur l'incidence du cancer du sein.

Israël est le pays où l'on réalise le plus de fécondations in vitro par habitant avec la France. Ce pays dispose, du fait de sa géographie, d'une possibilité de suivi des femmes infertiles traitées et dispose également d'un registre national du cancer. Cela est particulièrement intéressant, car même si les auteurs des différentes études précédentes ont été particulièrement prudents dans leurs conclusions, la médiatisation a créé beaucoup d'appréhension chez les femmes et les médecins.

Dor [17], sur une cohorte de 5 026 femmes ayant subi des FIV avec trois types de traitements (Clomid®, HMG-FSH, agoniste du GnRH) de 1981 à 1992, n'a montré aucune augmentation du cancer du sein ou de l'ovaire par rapport au nombre attendu dans la population générale.

En 2002, *Ness [18]* reprend les publications de huit études cas-contrôles dans quatre pays sur 10 ans, soit 5 207 femmes et 7 705 contrôles. Chez les nullipares qui mettent plus de cinq ans à devenir enceintes, on recense 2,67 fois plus de risques de développer un cancer de l'ovaire que celles qui sont enceintes en moins d'une année. Les nullipares ayant reçu des inducteurs de l'ovulation développent plus de tumeurs borderline. Les traitements utilisés en infertilité n'augmentent pas le risque.

Brinton [19] rappelle que le fait qu'il peut exister un lien entre les médicaments de l'infertilité de plus en plus prescrits et le cancer du sein dont la fréquence augmente est un vrai problème de santé publique. Les inducteurs de l'ovulation sont présents depuis les années 1960. Le registre de surveillance des femmes après FIV existe aux États-Unis depuis 2000. Sur un suivi de 18,8 ans en moyenne de 8 431 femmes, le risque de cancer du sein est plus élevé que dans la population générale. Les inducteurs de l'ovulation n'augmentent pas ce risque de façon significative. Cependant, au-delà de 20 ans, le risque de cancer invasif du sein après clomifène est plus élevé.

Attitude pratique du gynécologue

Face à un couple stérile dont la femme a été traitée pour un cancer du sein :

- L'aval de l'équipe d'oncologues est requis avec un bilan récent pour autoriser la grossesse. En moyenne, deux à trois ans de recul sont de mise car 70 % des cancers récidivent dans les trois ans.
- Les techniques chirurgicales en cas de stérilité tubaire et/ou d'endométriose sont licites. Le pourcentage de succès de ces traitements doit être clairement annoncé, corrélé avec l'âge de la femme.
- Si les troubles de l'ovulation sont la cause de la stérilité ou si celle-ci relève d'hyperstimulation avec inducteur de l'ovulation, on privilégiera des traitements courts: 4 à 6 cycles de Clomid® selon les recommandations de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, publiées en 2003.

L'utilisation des FSH dans le cadre des dystrophies ovariennes impose un monitoring échographique et hormonal et sera là aussi limité à 4 à 6 cycles.

Dans les stérilités cervicales ou masculines relevant d'inséminations avec inducteur de l'ovulation, les résultats positifs sont obtenus, en général, durant les quatre premiers cycles.

- Le recours à la FIV pour stérilité féminine ou stérilité masculine (avec ou sans microinjection) n'est pas contre-indiqué si les critères d'âge ovarien laissent espérer un bon pronostic. Certaines équipes, pour éviter l'hyperstimulation, préfèrent utiliser la FIV en cycle spontané. Celle-ci ne permet d'obtenir qu'un embryon une fois sur deux après la ponction folliculaire. Cette technique mérite, chez les femmes normo-ovulantes, d'être proposée deux fois et, en cas d'échec, le retour à de fortes doses de gonadotrophine sera préconisé. Un seul cycle d'hyperstimulation permet non seulement d'obtenir une grossesse à partir des embryons frais, mais également des chances supplémentaires à partir des embryons congelés.

Même si aucune étude épidémiologique précédemment citée n'emporte la conviction sur les risques cancérogènes des inducteurs de l'ovulation et des FIV, l'existence même de cette controverse impose une attitude éthique. Nous limitons la prise en charge en FIV à quatre tentatives, le plus souvent depuis 1994, date de la promulgation de la loi de bioéthique. Un décret fixait à quatre le remboursement de la FIV en France, même si ce décret a été annulé, il n'en reste pas moins que la plupart des grossesses surviennent durant les quatre premières tentatives. Sur arguments médicaux, une prise en charge, localement, jusqu'à six tentatives peut être recevable. Elle ne nous paraît pas de mise dans cette situation de femmes traitées pour un cancer du sein et a fortiori quand la cause de la stérilité est d'origine masculine.

Le cas particulier des femmes stériles avec prédisposition génétique au cancer du sein (BRCA 1/2)

Le nombre de cancers se développant chez des personnes ayant des prédispositions génétiques est de l'ordre de 5 %.

En France, on estime annuellement 2 000 nouveaux cas de cancers du sein liés à une mutation génétique.

La fréquence des cancers chez des personnes porteuses de BRCA 1 ou BRCA 2 est de 1/300.

Le risque de développer un cancer du sein avant 45 ans est de 25 % pour BRCA1 et de 7 % pour BRCA2, avec un risque de cancer controlatéral de 2,1 à 6,4 %.

Pour le risque de cancer de l'ovaire avant 45 ans, il est de 10 % pour BRCA1 et moins de 1 % pour BRCA2.

Les experts réunis par le ministère de la Santé français [20] ont mis à jour, en 2004, les recommandations INSERM-FNCLCC de 1998 à 1999. Ils retiennent le chiffre de 90 % d'efficacité préventive de la mastectomie et de 50 à 70 % de l'ovariectomie, et recommandent donc cette chirurgie prophylactique.

Armstrong et al. [21] encouragent les femmes entre 30 et 40 ans à subir une ovariectomie prophylactique en raison du gain de survie, une fois le nombre d'enfants désiré obtenu.

Cependant, d'après l'étude de Jernstrom[22], les porteuses de mutation BRCA1 et 2 ayant des enfants développent plus de cancer que les nulligestes. Chaque grossesse augmente le risque.

Attitude pratique du gynécologue dans ces situations

À l'interrogatoire, le gynécologue de la stérilité se doit de dépister de principe tous les cas familiaux de cancer du sein évocateur d'une mutation. Si l'histoire familiale est évocatrice, la patiente sera adressée à une consultation d'oncogénétique [23, 24].

Parallèlement, le bilan de stérilité doit être entrepris. Si la femme est porteuse d'une mutation, la consultation multidisciplinaire permet de délivrer une information éclairée et d'accompagner le couple. Dans les six mois ou un an, selon l'âge des femmes qui restent en stérilité, l'élément déterminant des chances de succès des traitements et le plus rapidement possible avant le risque de survenue d'un cancer, on débutera le traitement de la stérilité. Cela permettra de proposer une chirurgie prophylactique dès l'enfant ou les enfants obtenus.

Les études précédemment citées ne montrent pas d'augmentation significative du risque de cancer du sein avec les traitements FIV; aucune étude cependant ne porte sur les femmes porteuses d'une mutation.

En accord avec le groupe d'oncogénétique du centre Alexis-Vautrin de Nancy, les inducteurs d'ovulation mono-folliculaires sont proposés sur quatre cycles au maximum. Si une FIV est indiquée, elle sera réalisée en protocole spontané pour réduire l'hyperestrogénie. Après échec de deux cycles, on proposera une FIV standard avec hyperestrogénie en limitant à deux le nombre de FIV.

Lecuru [25] propose que les équipes d'oncogynécologie réfléchissent, de principe, en amont, à l'opportunité d'une FIV en vue de congélation embryonnaire, voire d'une congélation ovarienne qui permet de ne pas reculer l'âge de la chirurgie prophylactique, sans toutefois obérer les chances de grossesse.

Enfin, il faut savoir que les femmes BRCA1/2, suivies en oncologie, commencent à évoquer le recours au diagnostic préimplantatoire pour dépister ces prédispositions génétiques dans la descendance féminine. Ce qui paraît particulièrement opportun pour des femmes stériles qui auront besoin d'une FIV. Le retard pris par la France dans ce domaine ne permet pas de répondre à cette question. L'équipe de cytogénétique du Pr Libaers, à Bruxelles, a ouvert début 2004 une consultation de DPI spécifique.

Il ne nous paraît pas raisonnable actuellement de prendre en charge les femmes stériles après cancer du sein lorsqu'elles sont porteuses de la mutation BRCA 1 ou BRCA, en tout cas avec les inducteurs de l'ovulation ou la FIV.

Conclusion

Si la grossesse, avec ses importantes modifications hormonales en estrogènes et en progestérone, après deux ou trois ans de recul, est autorisée chez une femme ayant été traitée pour un cancer du sein, il est difficile de récuser la prise en charge d'une stérilité chez ces mêmes femmes.


Pourtant une controverse s'est fait jour depuis 1992 sur les risques de cancer du sein et/ou de l'ovaire induits par les inducteurs de l'ovulation ou la FIV. Même si aucune de ces études n'emporte la conviction, elles expliquent la réticence des gynécologues à prendre en charge les femmes traitées pour un cancer du sein.

Il paraît éthique de discuter au cas par cas de ces patientes avant de s'engager dans de lourdes thérapeutiques de stérilité, grevées d'un pronostic médiocre (20 % d'enfants par tentative de FIV au maximum). L'information éclairée s'impose, mais il est impossible d'affirmer une absence complète d'innocuité des traitements de la stérilité par rapport au cancer du sein.

Le choix revient donc au couple, souvent ambivalent dans son désir d'enfant, réparateur de la maladie synonyme de mort, et celui de guérir pour toujours.

Les équipes multidisciplinaires d'oncologues, gynécologues, psychiatres et psychologues sont les plus à même de répondre à cette problématique : cancer du sein et prise en charge de la stérilité.

L'évolution récente des techniques d'AMP avec la congélation ovarienne et le diagnostic préimplantatoire des embryons porteurs de BRCA 1 et 2 doivent désormais être envisagées par les cancérologues pour les femmes jeunes présentant un cancer du sein.

Enfin, il serait souhaitable qu'à l'instar de certains pays, soient constitués des registres de femmes suivies pour stérilité à croiser à un registre national de cancer du sein. 

Références bibliographiques

[1] Oktay K, Buyuk E, Verck L, Zaninovic N, Xu X, Takeuchi T, Opsah, Rosenwaks Z. Embryo development after heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59(7):520-2.

- [2] Oktay K, Sonmezer M. Ovarian tissue banking for cancer patients: fertility preservation, not just ovarian cryo-preservation. *Hum Reprod* 2004;19(3):477-80.
- [3] Olivennes F, Hazout A, Frydmann R. *Assistance Médicale à la Procréation*. Paris: Masson 2002.
- [4] Oktay K, Buyuk, Davis O; Yermakova I, Veeck L, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: IVF and embryo cryopreservation after ovarian stimulation with tamoxifen. *Hum Reprod* 2003;18(1):90-5.
- [5] Whittemore A, Harris R, Itnyre J, Collaboration Ovarian Cancer Group. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. *Am J Epidemiol* 1992;136:1184-203.
- [6] Lopes P, Julon V, Mensier A et al. Cancer de l'ovaire et procréation médicalement assistée. *Contracept Fertil Sex* 1992;20:797-8.
- [7] Brzezinski A, Peretz T, Mor-Yosef S, Schenker JG. Ovarian stimulation and breast cancer: is there a link? *Gynecol Oncol* 1994;52(3):292-5.
- [8] Arbor L, Narod S, Glendon G et al. In vitro fertilization and family history of breast cancer. *Lancet* 2004;344:610-1.
- [9] Venn A, Watson L, Lumley I, Giles G, King C, Healy D. Breast and ovarian cancer incidence after infertility and in vitro fertilisation. *Lancet* 1995;346:995-1000.
- [10] Venn A, Watson L, Bruinsma F, Hiles G, Healy D. Risk of cancer after use of fertility drugs with in vitro fertilisation. *Lancet* 1999;354:1586-90.
- [11] Meirow D, Schenker JG. The link between female infertility and cancer: epidemiology possible etiologies. *Human Reprod Update* 1996;(1):63-75.
- [12] Unkila-Kallio L, Leminen A, Tiitinen A, Lehtovirta P, Wahlstrom T, Ylikorkala O. Malignant tumors of the ovary or the breast in association with infertility: a report of twelve cases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;2:177-81.
- [13] Modan B, Ron E, Lerner-Geva L, et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am J Epidemiol* 1998;147:1038-42.
- [14] Potashnik G, Lerner-Geva L, Genkin L, Chetrit A, Lunenfeld E, Porath A. Fertility drugs and the risk of breast and ovarian cancers : results of a long term follow-up study. *Fertil Steril* 1999;71:853-9.
- [15] Shelley I, Venn A, Lumley I. Long-term effects on women of assisted reproduction. *Int J Technol Assess Health Care* 1999;15:36-51.
- [64] Doyle P, Maconochie N, Beral V, Swerdlow AJ, Tan SL. Cancer incidence following treatment for infertility at a clinic of UK. *Human Reprod* 2002;17:2209-13.
- [17] Dor J, Lerner-Geva L, Rabinovici J et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women who underwent in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002;77:324-7.
- [18] Ness RB, Cramer DW, Goodman MT et al. Infertility, fertility drugs and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 2002;155:217-24.
- [19] Brinton L, Scoccia B, Moghissi K et al. Breast cancer risk associated with ovulation-stimulating drugs. *Human Reprod* 2004;19:2005-13.
- [20] Eisinger F, Bressac B, Castaigne D et al. Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire, (mise à jour 2004). *Bull Cancer* 2004;91(3):219-37.
- [21] Armstrong K, Schwartz S, Randall T, Ruber S, Weber B. Hormone replacement therapy and life expectancy after prophylactic oophorectomy in women with BRCA1/2 mutations: a decision analysis. *J Clin Oncol* 2004;22:1045-54.
- [22] Jernstrom H, Lerman C, Gharidian P et al. Pregnancy and risk of early breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2. *Lancet* 1999;354:1846-50.
- [23] Cabaret AS, Levêque J, Dugast C, Blanchot I, Grall J Y. Problèmes posés par la prise en charge gynécologique des femmes porteuses d'une mutation germinale des gènes BRCA1 et 2. *Gynecol Obstet fertil* 2003;31:446-9.
- [24] Wooster R, Weber B. Breast and ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003;348(23):2339-47.
- [25] Lecuru F, Janin N, Laurent-Puig P. Prise en charge gynécologique pratique dans les syndromes de prédisposition génétique aux cancers. In: *Mise à jour en gynécologie obstétrique*. Paris: Vigot 2002:137-59.